

Le comorbidità della broncopneumopatia cronica ostruttiva: possibili implicazioni nella gestione della malattia

Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity:
possible implications in the disease management

Pierluigi Paggiaro¹, Francesco Costa¹, Laura Malagrino¹, Barbara Vagaggini¹

¹ Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Università di Pisa

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is becoming the first cause of pulmonary disability and death. Because of the increase in the mean age of the population, COPD is frequently associated with important comorbidities that require medical attention. In the last 10 years many observational studies (large surveys of population or databases of the main health organisations or of General Practitioners in different Countries) have extensively documented that many diseases (cardiovascular diseases, metabolic syndrome, osteoporosis, diabetes, depression, and lung cancer) have a higher prevalence in COPD patients than in non-COPD ones (after correction for many confounding factors, such as smoking habit). There are two different views relating the association between COPD and comorbidities. These comorbidities may be just randomly associated with COPD (due to common risk factors including age), but many data support the hypothesis that chronic inflammation derived from airway wall and lung parenchyma of COPD patients may “spill over” the systemic circulation and mediate, at least partially, negative effects on other organs or systems. Some comorbidities seem more commonly associated with the functional abnormalities of COPD (like skeletal muscle dysfunction and malnutrition, or osteoporosis, which are related to the inactivity due to dyspnoea), while for others the systemic effect of some cytokines (IL-6, TNF- α , etc.) or mediators (CRP, serum amyloid A, etc.) may play a role.

Since comorbidities represent major causes of death in COPD patients, and are responsible of poorer quality of life and hospitalisation during COPD exacerbations, their presence requires a new approach, including an interdisciplinary co-operation and the use of specific strategies able to affect the several pulmonary and extra-pulmonary components of the disease. New pharmacologic options (such as roflumilast) active on both pulmonary and extra-pulmonary inflammation might be useful in the future.

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease; Comorbidity; Heart failure; Metabolic syndrome

Corresponding author

Prof. Pierluigi Paggiaro
Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare
c/o Ospedale di Cisanello, via Paradisa 2 - 56100 Pisa
Tel.: 050-995366-995365; fax: 050-580124;
E-mail: lpaggiaro@dcap.med.unipi.it

Disclosure

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in merito agli argomenti e ai farmaci citati nel presente articolo

Introduzione

Le malattie respiratorie croniche rappresentano una delle più importanti cause di mortalità e morbidità, seconde solo alle malattie cardiovascolari. Tra le malattie respiratorie croniche, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è in continuo aumento in termini sia di morbidità sia di mortalità [1], e attualmente rappresenta, dopo i tumori del polmone, la principale causa di morte tra le malattie respiratorie [2].

Con l'aumentare dell'età media della popolazione e la crescente complessità della patologia cronica, la BPCO attualmente si manifesta con livelli di gravità sempre maggiori e si associa a una sempre più elevata comorbidità (cardiovascolare, metabolica, neurologica e osteoarticolare) che aggrava la prognosi dei pazienti che ne sono affetti [3]. In effetti i dati degli ultimi anni hanno dimostrato che, al crescere dell'età media della popolazione, fa riscontro un incremento delle polipatologie, ed è quindi sempre più frequente osservare nello stesso paziente una combinazione delle più importanti e frequenti malattie croniche (cardiopatie, sindrome metabolica, malattie respiratorie croniche, malattie degenerative del sistema nervoso e osteoarticolare, ecc.), che contribuiscono tutte alla gravità e complessità del singolo caso [4].

Nel campo specifico della BPCO, la malattia respiratoria cronica più frequente e gravata da maggiori costi socio-sanitari, la presenza di multiple comorbidità ne rende sempre più complessa la gestione, specie nelle fasi acute della malattia, e rappresenta quindi una sfida sanitaria rilevante che non può essere più gestita secondo gli schemi attuali, ma richiede differenti competenze e la collaborazione tra diverse specialità mediche.

La presente revisione si pone lo scopo di evidenziare quali siano le principali comorbidità che possono affliggere il paziente con BPCO, mettendone in luce il loro potenziale contributo nella definizione della gravità e della prognosi di questi pazienti. A questo fine abbiamo condotto una ricerca su Medline, selezionando solo i lavori in lingua inglese pubblicati negli ultimi 5 anni, attraverso le seguenti parole chiave: COPD, comorbidities, mortality, systemic inflammation.

La BPCO come malattia sistemica

Il concetto dell'importanza delle comorbidità nella gestione della BPCO è da tempo entrato nelle conoscenze degli pneumologi. In effetti le linee guida internazionali GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) definiscono la BPCO «una malattia prevenibile e curabile con alcuni importanti effetti extrapolmonari che possono contribuire alla gravità nei singoli casi» [5]. Le componenti «sistemiche» della malattia, o, secondo altre definizioni, «le conseguenze sistemiche della malattia» [6] sono costituite da quel complesso di pluripatologie associate frequentemente alla BPCO («comorbidità») e che condizionano l'evoluzione della malattia e ne costituiscono elemento prognostico importante.

Associazione tra BPCO e altre malattie d'organo o apparato

La letteratura degli ultimi 10 anni ha largamente dimostrato come nei pazienti con BPCO molte altre affezioni croniche siano maggiormente rappresentate, rispetto a soggetti di pari età non affetti da BPCO [7,8]. La Tabella I riporta le più importanti malattie che sono osservabili con maggior frequenza nei soggetti con BPCO rispetto ai loro coetanei che non ne sono affetti. Questi dati sono ricavati da varie rassegne effettuate negli Stati Uniti, in Canada e nel Regno Unito, attraverso i dati delle compagnie assicuratrici o il database della medicina generale [9-14].

Altri dati sono ottenuti da specifiche indagini condotte su campioni di popolazione generale, intervistati per telefono [15] o su un campione casuale di pazienti afferenti al ricovero ospedaliero in reparti

di medicina interna [16]. Anche in questi casi, le comorbidità più spesso associate alla BPCO sono l'ipertensione arteriosa (55%), la depressione (37%), l'osteoporosi (28%), il diabete mellito (27%), lo scompenso cardiaco cronico (27%) e la cardiopatia ischemica (17%).

Per quanto concerne i dati italiani, essi sono rilevabili da due principali studi e sono relativi a:

- un largo campione di pazienti con BPCO afferenti a un programma di riabilitazione respiratoria in un unico centro italiano [17];
- un campione selezionato da medici di medicina generale attraverso il loro database [18].

I dati del primo studio hanno evidenziato che, su quasi 3.000 pazienti che avevano partecipato a un programma di riabilitazione respiratoria, il 51% riportava almeno una comorbidità cronica; la sindrome metabolica (una combinazione di ipertensione arteriosa, diabete e/o dislipidemia) e le malattie cardiache (coronaropatie e/o scompenso cardiaco) erano presenti nel 61% e 24% dei casi, rispettivamente [17]. Mentre in questo primo studio monocentrico retrospettivo sembrava che il numero di comorbidità (espresso dall'Indice di Charlson, un indice che permette di quantificare, a fini analitici, le comorbidità che possono alterare il rischio di mortalità in pazienti ospedalizzati) si associasse a un minore effetto della riabilitazione respiratoria, in un successivo studio multicentrico prospettico ciò non si evidenziava, ad eccezione dell'osteoporosi, la cui presenza era in effetti associata a un'efficacia inferiore della riabilitazione respiratoria [18].

I dati raccolti dalla rete di medici di medicina generale afferente alla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) attraverso il loro *Health Search Database* (HSD) dimostrano che molte affezioni croniche hanno una prevalenza superiore nei pazienti con diagnosi di BPCO (Tabella II) [19].

Meccanismi alla base dell'associazione

Uno dei punti più controversi è la modalità con cui si realizza l'associazione tra BPCO e altre patologie. In particolare, la discussione verte sul fatto che alcune di queste comorbidità siano casualmente o causalmente associate alla BPCO, ossia se siano concomitanti a causa di comuni

Comorbidità	Autore, anno	Rischio relativo
Cardiopatia ischemica	Hulat, 2005 [10]	1,9
	Soriano, 2005 [11]	1,7
	Finkelstein, 2009 [13]	2,0
Scompenso cardiaco	Sidney, 2005 [9]	3,75
	Lin, 2010 [12]	2,62
	Finkelstein, 2009 [13]	3,9
Ipertensione arteriosa	Lin, 2010 [12]	1,34
Qualsiasi malattia cardiovascolare	Feary, 2010 [14]	4,98
Ictus	Sidney, 2005 [9]	1,33
	Lin, 2010 [12]	1,73
	Finkelstein, 2009 [13]	1,5
	Feary, 2010 [14]	3,34
Diabete mellito	Lin, 2010 [12]	1,08
	Feary, 2010 [14]	2,04
Neoplasie	Lin, 2010 [12]	1,24
Osteoporosi	Soriano, 2005 [11]	3,1
Depressione	Lin, 2010 [12]	1,11
Infezioni respiratorie	Soriano, 2005 [11]	1,84
Qualsiasi comorbidità	Sidney, 2005 [9]	2,09

Tabella I. Principali comorbidità associate alla BPCO e rischio relativo di loro comparsa nei pazienti con BPCO rispetto ai pazienti senza BPCO

Malattia	Prevalenza (%)	
	BPCO	Non-BPCO
Cardiopatia ischemica	13,6	6,9
Aritmie	15,9	6,6
Scompenso cardiaco	7,9	2,0
Altre cardiopatie	23,1	10,7
Depressione	41,6	29,1
Diabete mellito	18,7	10,5
Osteoporosi	14,8	10,8
Neoplasie maligne	1,9	0,4

Tabella II. Prevalenza di varie comorbidità in un campione di pazienti con BPCO, ricavato dal *Health Search Database* della medicina generale, confrontato con un analogo campione di soggetti senza diagnosi di BPCO [19]

fattori di rischio (tra cui l'età) che agiscono simultaneamente ma indipendentemente su diversi organi o apparati (ad es. il fumo di sigaretta, che è noto danneggiare non solo il polmone ma anche altri organi e apparati, come il sistema cardiovascolare, il sistema nervoso e osteoarticolare, l'apparato gastroenterico), oppure se siano conseguenti alla malattia polmonare. Nel secondo caso, la relazione può essere sostenuta dalle conseguenze che la BPCO può determinare su alcuni organi o apparati a causa delle limitazioni funzionali, l'ipossiemia, la malnutrizione e le limitazioni nella vita quotidiana imposte dalla malattia (come la disfunzione dei muscoli scheletrici, la cachessia, la depressione, l'osteoporosi), oppure dalla "estensione" (*spill-over*) del processo infiammatorio dal polmone al sistema cardiocircolatorio e ad altri organi, ad opera di citochine liberate dal polmone e attive a distanza. Quest'ultimo concetto di "infiammazione sistemica" prodotta dalla BPCO ha sollevato notevole interesse, sia per l'interpretazione dell'associazione BPCO-comorbidità, sia specialmente per le potenziali ricadute in senso terapeutico.

Conseguenze sistemiche della BPCO

La **malnutrizione** (o cachessia) e la **perdita di peso** sono eventi frequenti nel paziente con BPCO, specialmente nelle forme più gravi (stadio III e IV GOLD). Queste condizioni sono sostenute da vari

meccanismi: ridotto apporto dietetico, alterazioni del metabolismo basale e alterata composizione corporea. Se la vera malnutrizione (ridotto apporto calorico) può essere spiegata in alcuni casi dalle limitazioni nell'attività fisica e dalla dispnea che può accompagnare, nei casi più gravi, anche il pasto, questi non sono certamente gli unici meccanismi: l'elevato consumo energetico basale a causa dell'alto costo in O_2 della ventilazione, il maggior catabolismo proteico che si accompagna alla produzione di citochine pro-infiammatorie come il TNF-alfa (una volta chiamato anche "cachessina") e la modificazione dei sistemi catabolici dei vari organi, in particolare delle strutture muscolo-scheletriche, sono ulteriori importanti determinanti della perdita di peso. Tale perdita è essenzialmente limitata alla massa magra, e quindi è dovuta a ipotrofia muscolare [7].

Le alterazioni muscolari sono state documentate da vari studi, che hanno dimostrato la presenza di variazioni strutturali, quali riduzione delle fibre I e aumento delle fibre II che si contraggono più lentamente, aumento dei meccanismi di stress ossidativo con conseguente proteolisi e alterazioni della densità dei capillari. La perdita di massa muscolare è da tempo nota come fattore prognostico negativo (a parità di altri indicatori di gravità della BPCO) [20].

I fattori responsabili della perdita di massa muscolare sono vari. Se da una parte il "decondi-

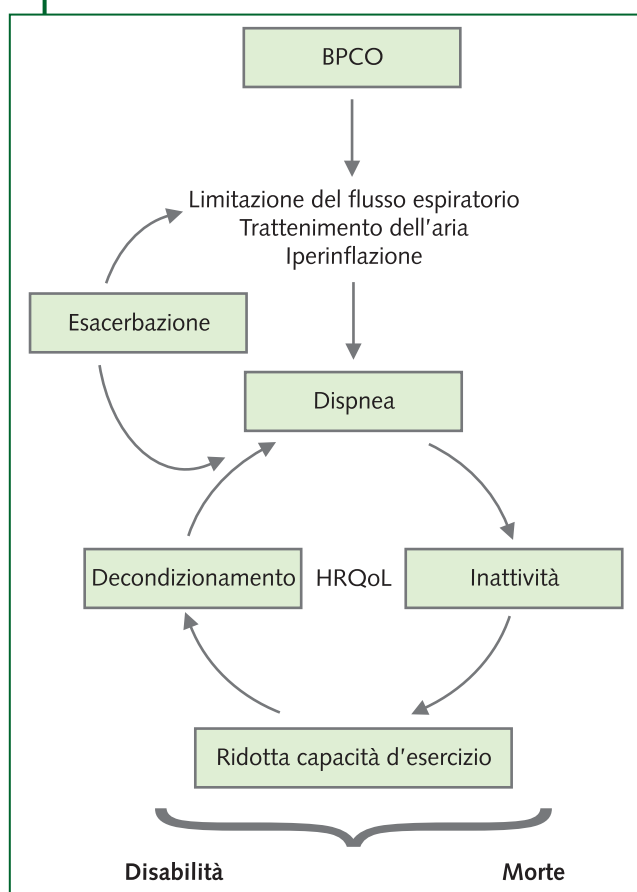


Figura 1. Rappresentazione schematica del decorso clinico della BPCO, con il circolo vizioso che collega la dispnea al decondizionamento e alla perdita di massa muscolare

HRQoL = Health Related Quality of Life

zionamento fisico” (ossia la tendenza dei pazienti con BPCO grave a limitare il movimento a causa delle alterazioni della meccanica respiratoria che sono responsabili della dispnea) rappresenta un’importante causa di perdita di peso, attraverso il ben noto “circolo vizioso” della BPCO (Figura 1), dall’altra la riduzione dell’apporto calorico, l’ipossia tissutale e l’effetto metabolico di citochine che aumentano il catabolismo proteico (come la IL-6 e il TNF-alfa) contribuiscono a determinare tali alterazioni muscolari. La complessità di questi meccanismi spiega come la semplice supplementazione dietetica o l’uso di anabolizzanti non abbia dimostrato efficacia nel correggere tali anomalie.

Con analogo meccanismo è probabilmente spiegabile l’interessamento del sistema scheletrico. Osteopenia e osteoporosi sono frequenti nei pazienti con BPCO (dal 27 al 67%, e dal 9 al 69%, rispettivamente) [21], e anch’esse sono attribuibili da una parte allo scarso movimento e alla più scarsa qualità dell’alimentazione, dall’altra all’effetto dell’ipossiemia tissutale delle citochine pro-infiammatorie. Altri fattori concorrenti sono la gravità della malattia e l’uso dei corticosteroidi sistemici. Oltre la metà dei 6.000 pazienti con BPCO arruolati nello studio TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*) soffrivano di osteoporosi od osteopenia, come dimostrato dalla densitometria [22], e l’osteoporosi era correlata con la diminuzione della massa magra [23]. L’effetto del trattamento dell’osteoporosi in pazienti con BPCO non è stato studiato.

Altri fenomeni possono essere considerati come “complicanze” della BPCO, come la comparsa di **cuore polmonare cronico** (direttamente collegato, nella maggior parte dei pazienti, all’ipossiemia e alla vasocostrizione ipossica, potenziata dall’acidosi, del circolo polmonare), di **alterazioni neuro-cognitive** (legate all’ipossiemia e all’ipercapnia cronica) [24] e di frequenti **infezioni respiratorie** (le polmoniti sono – come è noto – più frequenti nei pazienti con BPCO e ovviamente hanno un decorso più complesso e sono gravate da maggiore mortalità in questi pazienti) [25].

Le comorbidità della BPCO

L’**interessamento cardiovascolare** nella BPCO è estremamente frequente. Numerosi studi hanno dimostrato questa stretta associazione, a parità di altri comuni fattori di rischio, come l’età, il sesso e l’abitudine al fumo. Non solo, ma anche alterazioni pre-cliniche di interessamento cardiovascolare, come ad esempio la maggiore rigidità delle pareti arteriose a parità di rischio fumo, sono più frequentemente presenti nei pazienti con BPCO [26].

Per altro verso, la relazione tra ostruzione bronchiale e cardiopatie è dimostrata anche da studi epidemiologici su popolazioni non selezionate, che hanno mostrato che, indipendentemente dalla presenza di sintomi o malattia respiratoria, il FEV1 (*Forced Expiratory Volume in one second*) è strettamente correlato alla mortalità cardiovascolare [27].

Il meccanismo che lega queste due condizioni (oltre all’ovvio effetto concomitante dei fattori di rischio stessi, in particolare il fumo) sembra essere l’infiammazione sistemica. Nei pazienti con BPCO, oltre all’aumento nel sangue circolante di varie citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF-alfa, IL-1beta, IL-8, adipochine), è da tempo noto l’aumento di marcatori di infiammazione, come la proteina C reattiva (PCR), il fibrinogeno e altri fattori più specifici per la BPCO, come l’amiloide sierica A (SA-A) e la proteina surfattante D (SP-D). Queste proteine di fase acuta sono prodotte a livello epatico (la PCR) o a livello del polmone o di altri organi infiammati (SP-D e SA-A), e sembrano essere non solo semplici “marcatori” dell’estensione del processo infiammatorio dal polmone al circolo sistemico, ma anche induttori di alterazioni a carico del sistema cardiovascolare. È noto che la PCR si lega al tessuto danneggiato e porta all’attivazione del complemento, causando danno endoteliale e infiammazione tissutale. In questo senso, l’aumento della PCR indotto dalla BPCO può innescare altri eventi cardiovascolari, spiegando così almeno in parte l’associazione tra BPCO e malattie cardiovascolari.

La **sindrome metabolica** (una varia combinazione di obesità addominale, aumento dei trigliceridi, dislipidemia aterogenica, ipertensione arteriosa, iperglicemia e resistenza all'insulina) è frequentemente associata alla BPCO, come dimostrato da vari lavori [17,28]. Anche se in questo caso l'associazione può essere casuale (entrambe le condizioni sono frequenti nella popolazione generale anziana dei Paesi occidentali), le alterazioni metaboliche rappresentano un rischio importante di aggravamento della BPCO, sia in fase di stabilità sia in corso di riacutizzazioni. È noto che le varie adipochine prodotte dal tessuto adiposo viscerale hanno, tra l'altro, effetti pro-infiammatori a distanza, e che la ridotta tolleranza glucidica è spesso un elemento aggravante la prognosi delle gravi riacutizzazioni di BPCO. Infine è dimostrato sperimentalmente che IL-6 e TNF-alfa possono indurre resistenza all'insulina, favorendo la comparsa del diabete mellito, con conseguenze importanti sulla funzione muscolare, lo scambio gassoso polmonare, il controllo del *drive* ventilatorio e la maggiore suscettibilità alle infezioni [29].

Numerose **anormalità endocrinologiche** sono state dimostrate nei pazienti con BPCO, comprendendo la disfunzione dell'asse somatotropico (con conseguente riduzione dell'effetto trofico dell'*Insulin-like Growth Factor*, IGF-I, sul muscolo scheletrico, contribuendo quindi alla disfunzione muscolare), l'ipogonadismo (con ridotti livelli di testosterone, a cui consegue riduzione della massa e della forza dei muscoli scheletrici, depressione e ridotta qualità della vita) e le alterazioni della funzione tiroidea [29].

Tra le varie comorbidità associate alla BPCO, va ricordata la **depressione**, che risulta particolarmente frequente nei pazienti con BPCO. Anche questa associazione può essere spiegata dalle limitazioni imposte dalla malattia nelle attività della vita quotidiana, con conseguente isolamento e scarsa qualità di vita (come in molte altre malattie croniche), ma anche in questo caso l'effetto dell'infiammazione sistemica, nonché l'effetto dei farmaci (in particolare i corticosteroidi sistemici), è stato chiamato in causa [30].

Anche l'**anemia** è frequentemente associata alla BPCO (fino al 30% dei pazienti), come a molte altre malattie croniche, e può contribuire alla limitazione all'esercizio di questi pazienti. Sembra determinata da una resistenza tissutale all'eritropoietina, e pertanto non risente della terapia marziale o con l'eritropoietina stessa [31].

Infine, alcune **neoplasie maligne** (*in primis* il **tumore del polmone**) sono associate alla BPCO, e ciò è dimostrato anche nei soggetti BPCO non fumatori, evidenziando che l'associazione non è solo collegata al comune fattore di rischio del fumo di sigaretta. I prodotti dello stress ossidativo e i mediatori dell'infiammazione cronica prodotti a livello polmonare dei pazienti con BPCO possono rappresentare comuni fattori di rischio [32].

La BPCO come malattia sistemica

Le associazioni sopra riportate tra BPCO e altre malattie a carico di vari organi o apparati hanno portato alcuni Autori a sollevare l'ipotesi che in realtà la BPCO faccia parte di un quadro più complesso di "sindrome infiammatoria cronica sistemica" che, attraverso interazioni di vari mediatori chimici umorali che possono agire a distanza, coinvolga vari organi e apparati inducendo in ciascuno di questi alterazioni che a loro volta contribuiscono al danno d'organo iniziale in cui la patologia si è sviluppata (Figura 2) [33].

Questo concetto, tuttora oggetto di intensa ricerca clinica e sperimentale, non ha ancora ottenuto evidenze conclusive, ma rappresenta uno stimolo importante all'interpretazione "sistemica" di ogni patologia cronica.

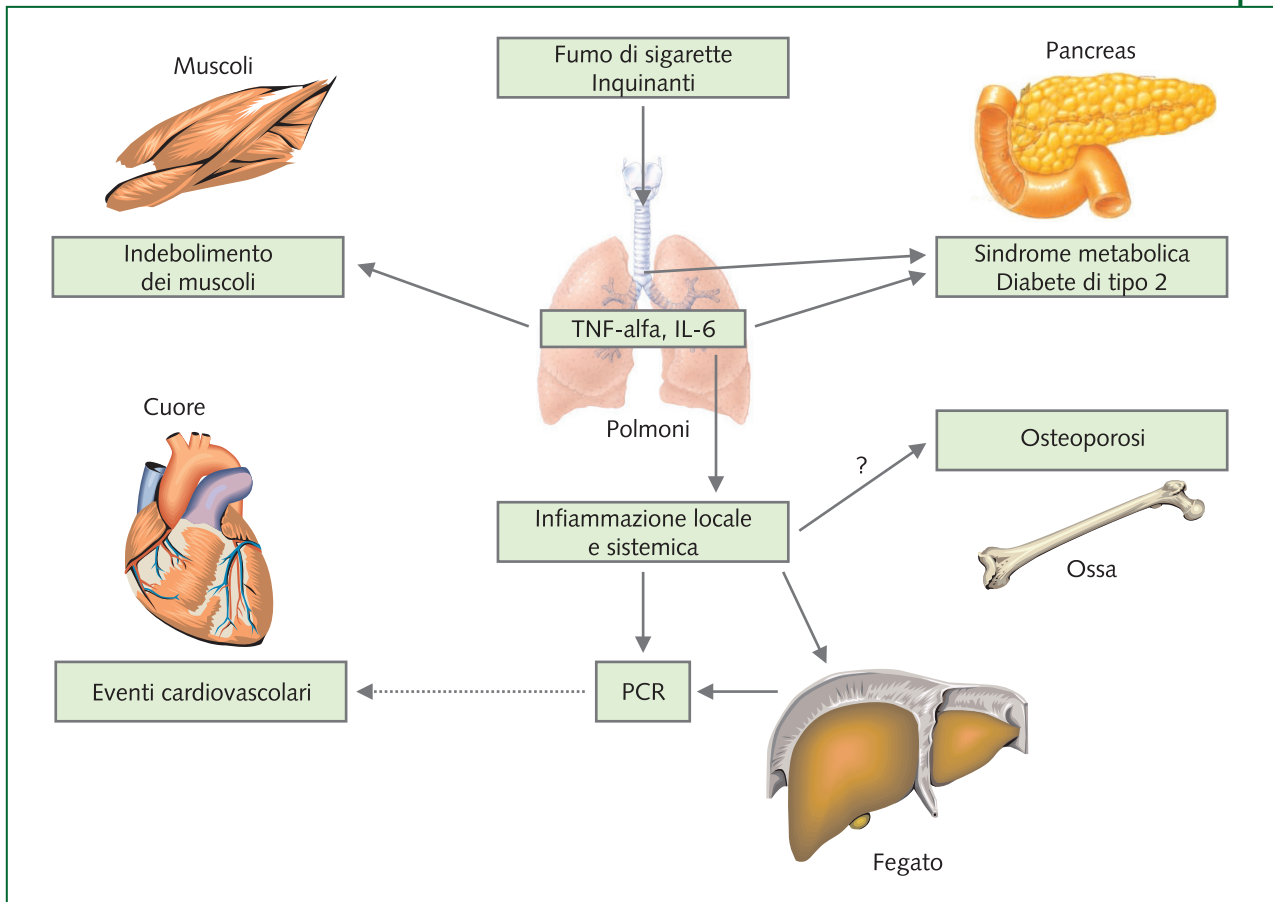


Figura 2. Ruolo centrale dell'infiammazione nelle comorbidità associate alla BPCO. Il processo infiammatorio originato dal polmone (tramite la liberazione di citochine pro-infiammatorie e fattori di flogosi) può agire a distanza su altri organi o apparati (muscolo striato, sistema scheletrico, sistema cardiovascolare, fegato e pancreas) contribuendo alla pluripatologia. Modificata da [4]

L'influenza delle comorbidità nella storia naturale della BPCO

Le comorbidità hanno un'importante influenza sulla storia naturale della BPCO, condizionando la qualità di vita e la limitazione nelle attività della vita quotidiana dei pazienti, la prognosi delle riacutizzazioni e la mortalità.

La relazione tra comorbidità della BPCO e qualità della vita (misurata con vari questionari generici o specifici per la malattia) è stata poco studiata, mentre le complicanze cardiovascolari (aritmie, scompenso cardiaco) e metaboliche (diabete) sono fattori ben noti di aggravamento della prognosi e di allungamento della degenza ospedaliera [34].

In uno studio, che ha seguito per 5 anni oltre 20.000 soggetti che partecipavano al *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) e al *Cardiovascular Health Study* (CHS), si è non solo confermata la maggiore prevalenza di diabete (OR = 1,5), ipertensione arteriosa (OR = 1,6) e malattie cardiovascolari (OR = 2,4) nei pazienti con BPCO grave o molto grave, ma in particolare si è dimostrato come la presenza di tre comorbidità portava a oltre 10 volte il rischio di morte nei pazienti con BPCO grave o molto grave [35].

	Pazienti (n)	Criteri di inclusione	Durata (anni)	Outcome primario	Valutazione della mortalità	Cause di morte
UPLIFT [38]	5.993	Pazienti non ospedalizzati con diagnosi clinica di BPCO Età ≥ 40 anni Fumo ≥ 10 pacchetti/anno FEV1 $\leq 70\%$ FEV1/FVC $\leq 70\%$	4	Declino nella funzione polmonare	Vital status a 4 anni e a 4+ anni Mortalità legata a difficoltà respiratorie Mortalità correlata a eventi cardiaci Mortalità correlate al trattamento Patologia cronica ostruttiva primaria e relazione con BPCO stabilita da commissione indipendente	Respiratorie = 1,59 Cardiache = 0,29 Ictus = -- Neoplasie = 0,42 Altre cause = 0,94 Cause sconosciute = -- (*)
TORCH [22]	6.112	Pazienti con diagnosi clinica di BPCO Età = 40-80 anni Fumo ≥ 10 pacchetti/anno FEV1 $\leq 60\%$ FEV1/FVC $\leq 70\%$ Incremento post-bronch. FEV1 $< 10\%$	3	Mortalità per tutte le cause	Vital status a 3 anni Mortalità correlate a BPCO a 3 anni Mortalità correlate al trattamento Patologia cronica ostruttiva primaria e relazione con BPCO stabilita da commissione indipendente 2 analisi di sicurezza nel corso del trial	Respiratorie = 35% Cardiache = 27% Ictus = -- Neoplasie = 21% Altre cause = 10% Cause sconosciute = 7%

Tabella III. Distribuzione delle cause di morte osservate negli studi TORCH e UPLIFT in pazienti con BPCO di grado moderato-grave [22,38]

* Tasso di incidenza alla fine dello studio nel gruppo di controllo

** Distribuzione percentuale delle cause di morte

FEV1 = Forced Expiratory Volume in one second; FVC = Forced Vital Capacity

La mortalità dei pazienti con BPCO è fortemente influenzata dalle comorbidità, in quanto, nei vari studi effettuati, solo una parte minoritaria delle cause di morte era rappresentata dall'insufficienza respiratoria. In uno degli studi prospettici più lunghi relativo alla storia naturale della BPCO, il *Lung Health Study*, il tasso di mortalità per neoplasie polmonari e per malattie cardiovascolari era 3,5 e 2,5 volte maggiore rispetto al tasso di mortalità per malattie respiratorie [36]. In un altro studio, la mortalità era attribuita a cause respiratorie solo nel 30% dei pazienti deceduti con BPCO grave o molto grave, mentre oltre il 50% della mortalità era sostenuto da malattie cardiovascolari o neoplasie [37].

I due più recenti ampi studi prospettici sulla BPCO, il TORCH e l'UPLIFT (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*), che hanno avuto come outcome primario o secondario la mortalità in un periodo di 3-4 anni di osservazione, hanno dimostrato che le cause respiratorie rendevano conto solo di una minoranza della mortalità osservata (Tabella III) [22,38].

Implicazioni gestionali e terapeutiche

Appare quindi chiaro che il problema delle comorbidità (siano queste legate casualmente o causalmente alla malattia) comporta importanti conseguenze pratiche nella gestione di questi pazienti (Tabella IV). Innanzi tutto va rivalutato l'approccio clinico globale al paziente con BPCO. Lo pneumologo avrà sempre più bisogno del supporto e della collaborazione di altri specialisti, dal cardiologo al diabetologo-

Approccio clinico-diagnostico multidisciplinare	<ul style="list-style-type: none"> • Attenta valutazione del numero e gravità delle comorbidità • Integrazione tra specialisti (internisti, cardiologi, pneumologi, ecc.)
Interferenze farmacologiche	<ul style="list-style-type: none"> • Beta₂-agonisti in BPCO con cardiopatia • Beta-bloccanti in cardiopatici con BPCO • Corticosteroidi sistemici in corso di riacutizzazioni (diabete, polmonite) • Corticosteroidi inalatori ad alte dosi (polmonite, osteoporosi, ecc.)
Approccio terapeutico integrato	<ul style="list-style-type: none"> • Riabilitazione respiratoria
Farmaci per la BPCO con potenziale effetto sistemico	<ul style="list-style-type: none"> • Roflumilast

Tabella IV. Conseguenze della presenza delle comorbidità della BPCO nella gestione della malattia

endocrinologo, dallo psichiatra al reumatologo. In questo senso, la medicina interna gioca un ruolo di primo piano, sia per la sua competenza multidisciplinare sia per la nuova organizzazione ricoveriale che si sta affermando in Italia (Ospedale per intensità di cure).

Le pluripatologie comportano necessariamente la considerazione delle possibili interazioni farmacologiche e dei possibili effetti collaterali in popolazioni non più fortemente selezionate (come quelle che partecipano agli studi clinici controllati sulla base dei quali vengono introdotti nuovi farmaci) ma con importanti comorbidità. Nel campo della BPCO, gli esempi possono riguardare l'uso di:

- beta₂-agonisti, per i quali qualche revisione sistematica ha suggerito una certa prudenza nell'impiego in pazienti con gravi cardiopatie [39];
- beta-bloccanti nei cardiopatici con BPCO, mentre l'uso dei nuovi beta-bloccanti cardioselettivi è considerato sicuro nella BPCO ed è inoltre associato a una minore mortalità in questi pazienti [40];
- corticosteroidi sistemici in corso di riacutizzazioni di BPCO, che come è noto possono aggravare il diabete e causare altre complicazioni [34];
- corticosteroidi inalatori ad alto dosaggio e per periodi prolungati (che possono favorire la riduzione della massa ossea e la comparsa di polmoniti) [41].

Il paziente con BPCO e comorbidità trova giovamento dalla riabilitazione respiratoria, che è appunto definita «un intervento multidisciplinare rivolto a migliorare le conseguenze negative sulla qualità di vita del paziente con BPCO» [42]. È compito integrante del piano di riabilitazione respiratoria agire sulle conseguenze sistemiche della BPCO, quali la riduzione della massa muscolare, la disfunzione dei muscoli scheletrici, lo stato nutrizionale e l'equilibrio psichico, oltre che intervenire con diversi specialisti sulle varie comorbidità, in particolare quelle cardiologiche. Ogni team di riabilitazione respiratoria dovrebbe comprendere, oltre allo pneumologo e al fisioterapista respiratorio, anche un nutrizionista, uno psicologo, un cardiologo, e altri possibili consulenti. In questo senso, la riabilitazione respiratoria è ad oggi lo strumento più appropriato per intervenire in maniera completa sul paziente con BPCO e con le varie comorbidità potenzialmente presenti.

Infine si potrebbero prospettare interventi terapeutici farmacologici che, pur avendo come target primario il processo infiammatorio delle vie aeree documentabile nella BPCO, siano capaci di agire anche su componenti sistemiche della malattia. I corticosteroidi inalatori e sistemici non hanno dimostrato capacità di modificare in maniera rilevante l'infiammazione delle vie aeree della BPCO [43] né i marcatori di infiammazione sistemica [44]. I nuovi inibitori delle fosfodiesterasi (di cui roflumilast è il primo esempio) potrebbero avere la capacità di agire sul processo infiammatorio delle vie aeree della BPCO e contemporaneamente avere effetti sistemici positivi (come favorire la perdita di massa grassa nei pazienti BPCO sovrappeso, o migliorare il metabolismo glucidico) già dimostrati nei primi studi [45].

Conclusioni

Il ruolo delle comorbidità nel condizionare la gravità e la prognosi della BPCO si è reso sempre più evidente negli ultimi anni. Qualunque siano i meccanismi che sono alla base dell'associazione tra BPCO e altre affezioni del sistema cardiovascolare, metabolico, muscolo-scheletrico e neurologico, è oggi necessario predisporre nuove strategie che, attraverso la collaborazione tra diverse specialità e l'impiego di approcci terapeutici più "comprensivi" (come la riabilitazione respiratoria) permettano di migliorare la prognosi di questa invalidante malattia.

Implicazioni per ulteriori ricerche

L'infiammazione sembra rivestire un ruolo centrale nelle comorbidità associate alla BPCO. La ricerca clinica e sperimentale relativa all'azione su altri organi e apparati del processo infiammatorio originato a livello del polmone può rivelarsi importante per l'interpretazione "sistemica" della BPCO e delle sue comorbidità, oltre che per l'impostazione della corretta terapia.

Inoltre potrebbero essere utili ulteriori studi su nuovi trattamenti farmacologici, quali ad esempio gli inibitori delle fosfodiesterasi (di cui roflumilast è il primo esempio), che siano in grado di agire sul processo infiammatorio delle vie aeree indotto dalla BPCO e contemporaneamente avere effetti sistemici positivi.

La review in breve

Quesito clinico	Valutazione delle principali comorbidità associate alla BPCO e del loro ruolo nel determinare la gravità e la prognosi della BPCO
Tipo di revisione	Revisione narrativa
Ricerca della letteratura	Medline
Conclusioni	Le comorbidità hanno un importante ruolo nel condizionare la gravità e la prognosi della BPCO. La collaborazione tra specialisti con diverse competenze e diverse specialità e l'impiego di approcci terapeutici più "comprensivi" (come la riabilitazione respiratoria) sono quindi essenziali per migliorare la prognosi della malattia.
Limiti	Al momento attuale non è ancora definito il peso relativo della casuale associazione e dell'infiammazione sistemica (indotta dall'infiammazione bronco-polmonare) nello spiegare le varie comorbidità della BPCO

Bibliografia

1. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747-57
3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-9
4. Fabbri LM, Luppi F, Beghè B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204-12

5. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55
6. Celli BR, McNeer W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46
7. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60
8. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85
9. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanent Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068-75
10. Hulat L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 2640-6
11. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099-107
12. Lin PJ, Sahya FT, Scharf SM. Economic implications of comorbid conditions among Medicaid beneficiaries with COPD. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 697-704
13. Finkelstein J, Cha E, Scharf S. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J COPD* 2009; 4: 337-49
14. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956-62
15. Barr RG, Celli BR, Mannino DM, Petty T, Rennard SI, Sciurba FC, et al. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2009; 122: 348-55
16. Almagro P, López García F, Cabrera F, Montero L, Morchón D, Díez J, et al; Grupo Epoc De La Sociedad Española De Medicina Interna. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med* 2010; 104: 253-9
17. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008; 63: 487-92
18. Crisafulli E, Gorgone P, Vagaggini B, Pagani M, Rossi G, Costa F, et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. *Eur Respir J* 2010; 36: 1042-8
19. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 80: 112-9
20. Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, Wouters EF, Schols AM. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 2021-8
21. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 209-18
22. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89
23. Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007; 101: 177-85
24. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 913-22
25. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 1209-15

26. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1286-93
27. Schroeder EB, Welch VL, Couper D, Nieto FJ, Liao D, Rosamond WD, et al. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1171-81
28. Hjalmsen A, Aasebø U, Birkeland K, Sager G, Jorde R. Impaired glucose tolerance in patients with chronic hypoxic pulmonary disease. *Diabetes Metab* 1996; 22: 37-42
29. Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 975-96
30. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al; ACCP Workshop Panel on Anxiety and Depression in COPD. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; 134 (4 Suppl): 43S-56S
31. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 390-6
32. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 570-5
33. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-9
34. Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 112-7
35. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 862-9
36. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9
37. Mannino DM, Doherty DE, Buist S. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006; 100: 115-22
38. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54
39. Rossi A, Khirani S, Cazzola M. Long-acting beta2-agonists (LABA) in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 521-9
40. Hawkins NM, Wang D, Petrie MC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; CHARM Investigators and Committees. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 557-65
41. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006; 4: 253-62
42. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131(5 Suppl): 4S-42S
43. Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1635-9
44. Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1207-14
45. Rabe KF. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 543-55